Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Ueber fettige Entartung der Organe nach längerem Gebrauch von Chloralhydrat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht

am 14. März 1891

von

Oscar Wolff

aus Köln.

BONN 1891.

Buchdruckerei Joseph Bach Wwe.

Meiner lieben Mutter.

Von Nothnagel[1]) wurde durch Versuche an Tieren zuerst die Möglichkeit dargethan, dass durch das Chloroform gröbere pathologische Organveränderungen in Gestalt der fettigen Degeneration hervorgerufen werden können. Er injicierte grössere Mengen von Chloroform innerhalb kurzer Zeit in den Magen oder die Rückenhaut von Kaninchen, welche infolge dessen nach 2 bis 6 Stunden starben. Es fand sich dann bei der Untersuchung eine mehr oder weniger ausgesprochene fettige Entartung der Leber und des Herzens, während die andern Organe keine derartige Veränderung eingingen. Aus jenen Versuchen zog Nothnagel den Schluss, dass das Chloroform, ähnlich wie die Gallensäuren, Arsensäuren, Phosphorsäure, Schwefelsäure u. s. w. fettige Degeneration erzeugen könne, und knüpfte hieran den Ausspruch, dass in den zahlreichen Fällen von Chloroformtod, in denen fettige Entartung der Leber und des Herzens angetroffen worden sei, nicht etwa schon vor den Chloroforminhalationen vorhanden gewesene krankhafte Affektionen derselben, sondern allein die infolge der Chloroformwirkung hervorgerufene fettige Entartung den exitus letalis bedingt hätte. Diese Ansicht Nothnagels hat jedoch keinen Anklang gefunden. Denn ein-

[1]) Die fettige Degeneration der Organe bei Aether- und Chloroformvergiftung. Berl. klin. Wochenschrift 1866, No. 4.

mal war in jenen Fällen die Zeit, während der chloroformiert wurde, viel zu kurz, um eine so hochgradige fettige Degeneration hervorrufen zu können, und dann hatte ja Nothnagel auch nur die Wirkung des in flüssiger Form in den Organismus hineingelangten Chloroforms geprüft, nicht die des gasförmigen. Es war aber zu bedenken, dass bei jener Applicationsweise eine grössere Menge Chloroform in kürzerer Zeit in den Kreislauf aufgenommen wurde, als bei der Inhalation des Mittels, wo ja die Chloroformdämpfe immer nur einen kleinen Bruchteil der eingeatmeten Gasmengen bilden, und wo in der Zeiteinheit eine verhältnismässig nur geringe Menge zur Resorption gelangen kann.

Ungar stellte daher in Gemeinschaft mit Junkers[1]) Tierversuche an, durch welche bewiesen wurde, dass auch durch Aufnahme des Chloroforms vermittelst Inhalation eine hochgradige fettige Entartung der verschiedensten Gewebe und Organe bewirkt werden könne. Aus diesen Versuchen zog er ferner den Schluss, dass auch beim Menschen tagelang nach anscheinend glücklich beendeter Narkose als Folge der Chloroformeinwirkung entweder durch Fettentartung oder aus nicht näher bekannter Ursache der Tod eintreten könne, und dass dies namentlich der Fall sei, wo schon durch anderweitige Erkrankungen eine Disposition zur fettigen Entartung bestände.

„Grössere oder häufiger sich wiederholende Blutverluste“ sagt er,[2]) „längere Zeit bestehende Fieberbewegung, anhaltende Dyspnoe, kachektische Zustände,

---

[1]) Ueber fettige Entartung infolge von Chloroforminhalationen. Bonn 1883.

[2]) Ueber tötliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen, pag. 18.

abusus spirituorum etc. können schon vorher günstigere Bedingungen für die Entstehung fettiger Degeneration geschaffen, sie können den Boden für dieselbe schon vorbereitet haben; ja es kann infolge dieser ungünstigen Einflüsse ein gewisser Grad von fettiger Entartung der Gewebe schon bestehen."

Strassmann[1]) stellte sich nun die Aufgabe die Angaben Ungars einer Nachprüfung zu unterziehen. Er konnte dieselben im Allgemeinen vollständig bestätigen, mahnte jedoch zur Vorsicht bei der Uebertragung dieser an Tieren gemachten Beobachtungen auf den Menschen. Denn er fand bei seinen Versuchen, dass die einzelnen Tierarten sich verschieden gegenüber der Einwirkung des Chloroforms verhielten, dass die fettige Entartung bei Katzen und Kaninchen im Vergleich mit Hunden sehr gering war. War das diesbezügliche Verhalten anderer Tierarten nun wirklich so sehr verschieden, trat nur bei Hunden eine so ausgesprochene Degeneration der Organe ein, so durfte man die hierbei gewonnenen Resultate natürlich nicht auf den Menschen übertragen.

Es schien bei der Wichtigkeit der Sache doch angebracht, die Versuche an verschiedenen Tierarten zu wiederholen, und Stommel[2]) that dies unter Ungars Leitung. Er begann seine Versuche an Meerschweinchen. Da er aus früheren Versuchen Ungars wusste, dass diese Tiere sich ausserordentlich empfindlich gegen das Chloroform verhalten, und nach eingetretener Narkose bei weiterem Chloroformieren plötzlich abzusterben pflegen, so bemühte er sich mit Hülfe eines ganz sinn-

[1]) Die tötliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchows Archiv Bd. 115. Heft 1.

[2]) Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmungen. Inaug.-Diss. Bonn 1889.

reich construierten Apparates diesen unangenehmen Ausgang zu vermeiden, und dabei die Tiere doch möglichst lange Zeit inhalieren zu lassen. Es gelang ihm denn auch, in zwei Fällen eine fettige Degeneration zu erzielen; die meisten Meerschweinchen blieben jedoch nach kurzer Zeit in der Narkose. Er nahm deshalb von weitern Versuchen mit Meerschweinchen Abstand und experimentierte mit Kaninchen. Hier waren die Resultate besser, sie lieferten den Beweis, dass auch bei diesen Tieren genügend lange Zeit fortgesetzte Chloroforminhalationen schliesslich weitverbreitete fettige Entartung verschiedener Organe herbeiführen können. Den Kaninchen ähnlich verhielten sich die Katzen, während bei Ratten, analog den Meerschweinchen, nur mässige Degeneration erzielt wurde. Jedenfalls bewies Stommel durch seine Versuche, dass fettige Entartung verschiedener Organe nach längeren Chloroforminhalationen nicht etwa nur eine bei Hunden anzutreffende Eigentümlichkeit ist, sondern dass auch bei den vier übrigen Tierarten, die zu den Versuchen benutzt worden waren, dieselbe pathologische Veränderung der Gewebe sich einstellte.

Wenn diese bei einzelnen Tieren auch keine sehr hochgradige gewesen war, „so [1]) waren dieselben doch der Einwirkung des Chloroforms erlegen, und zwar nachdem sie die Narkotisierung anscheinend glücklich überstanden und Stunden lang überlebt hatten. Sie waren infolge einer tötdlichen Nachwirkung der Chloroforminhalationen zu Grunde gegangen."

Damit war die Berechtigung gegeben, die an Tieren gemachten Erfahrungen auf den Menschen zu

[1]) Stommel, Inaug.-Diss.: Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmung. Bonn 1889.

übertragen, wie das Ungar zuerst gethan hatte, zumal als zur selben Zeit die Ostertag'schen[1]) Versuche veröffentlicht wurden. Diese dehnten sich ausser auf die von Ungar und Stommel gebrauchten Tierarten noch auf Tauben aus, und zeigten, dass auch diese, abgesehen von individuellen Verschiedenheiten, in gleicher Weise vom Chloroform beeinflusst wurden.

Ungar[2]) hat nun die Ansicht ausgesprochen, die Entstehung der fettigen Degeneration nach Chloroform beruhe auf einer direkten Einwirkung des Giftes auf die Gewebe selbst, und zwar handle es sich, entsprechend der Annahme von Binz[3]), dass bei der Jodoformintoxication das im Organismus freiwerdende Jod das wirksame Agens sei, bei dieser Halogenverbindung wahrscheinlich um die Wirkung des sich abspaltenden Chlors auf die Gewebe.

Bekräftigt wurde diese Ansicht durch Versuche von Zeller[4]) und Kast[5]), welche bewiesen, dass das per os und per inhalationem aufgenommene Chloroform in der Blutbahn sein Halogen zum Teil abspaltet und im Harn ausgiebt.

In neuerer Zeit hat dann Ungar durch Versuche, die er mit Willach[6]) anstellte, eine weitere Stütze

---

[1]) Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchows Archiv 118. II. Heft pag. 250 ff. 1889.

[2]) Ueber tötliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. pag. 22.

[3]) Ueber Jodoform und Jodsäure. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. VIII. pag. 318.

[4]) Zeitschrift f. physiol. Chemie VIII. Bd. 1 u. 2. II. p. 70.

[5]) Zeitschrift f. phys. Chemie. XI. Bd. 4. Heft, pag. 277.

[6]) Beobachtungen über die Wirkung des Chloralamids bei wiederholter Darreichung auf die inneren Organe. Inaug.-Diss. Bonn 1890.

für seine Anschauung gewonnen. War seine Vermutung über die Entstehung der fettigen Degeneration richtig, so konnte man daran denken, dass bei Anwendung des Chloralamids durch Chlorabspaltung eine ähnliche Verfettung eintreten werde. Und in der That war das der Fall. Da die Wirkung des Chloroforms vorzugsweise an Hunden studiert worden war, so experimentirte auch Willach gerade mit Hunden. Er wandte zunächst verhältnismässig grosse Dosen, dann auch dem Körpergewichte der Tiere entsprechende an, letztere, um zu sehen ob die fettige Entartung auch bei Quantitäten, die ungefähr den beim Menschen therapeutisch angewandten Maximaldosen entsprachen, eintreten würde. Da fand sich denn, dass in zwei Versuchen, in welchen die Tiere grössere Dosen des Mittels 13 resp. 17 Tage lang erhalten hatten, eine hochgradige fettige Degeneration der inneren Organe und äusseren Muskulatur eintrat, „eine fettige Degeneration, die nach Willach[1]) in ihrer Intensität und Ausdehnung der durch Chloroform bewirkten nicht nachsteht."

Wurden dem Gewichte der Tiere entsprechende Dosen gegeben, so trat in dem einem Falle keine fettige Degeneration ein, aber das Chloralamid wirkte letal durch Anätzung des Digestionstractus, im anderen Falle dagegen liess sich neben der Gastro-Enteritis schon eine beginnende Fettentartung erkennen; eine starke Vermehrung der Fetttröpfchen hatte allerdings nur in der Leber stattgefunden.

Somit verhielt sich das Chloralamid ähnlich wie das Chloroform, d. h. es war imstande, eine ausgedehnte fettige Entartung der Organe hervorzubringen. Ungars

[1]) Willach, Inaug.-Diss. Bonn 1890. pag. 24.

Theorie von der Chlorabspaltung dieser Halogenverbindungen hatte wieder an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Eine weitere experimentelle Untersuchung mit einem Mittel, von welchem auch anzunehmen war, dass sich bei Verabreichung desselben im Organismus freies Chlor abspalten würde, nämlich dem Chloralhydrat sollte ergeben, ob auch in diesem Falle fettige Degeneration eintreten würde. Diese Untersuchungen habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Ungar an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und einer Katze ausgeführt.

Nähme man freilich die Liebreich'sche Theorie über die Wirkung des Chloralhydrats als richtig an, so müsste ja selbstredend auch nach diesem Mittel fettige Degeneration eintreten. Liebreich[1]) hat ja bekanntlich die Ansicht ausgesprochen, wie experimentell das Chloralhydrat durch starke Alkalien in Chloroform und ein Formiat gespalten werden kann, so würde es auch im Organismus durch das alkalische Blut in diese beiden Faktoren zerlegt. Demnach müsste natürlich das Chloralhydrat gerade so gut imstande sein, fettige Entartung hervorzubringen wie das Chloroform.

Diese Theorie hat indessen viele Angriffe erfahren, und man kann heute die Liebreich'sche Ansicht wohl nicht mehr teilen. Den ersten Stoss erhielt sie durch ein Experiment Lewissons[2]). Derselbe zeigte, dass sich die Wirkung des Chloralhydrats an Fröschen, denen alles Blut durch eine physiologische Kochsalzlösung ersetzt ist, in derselben Weise geltend macht wie an normalen Tieren. Bei beiden treten dieselben Erscheinungen auf; die Hypnose und nachfolgende Anästhesie dauert

[1]) Das Chloralhydrat ein neues Hypnoticum und Anaestheticum, und dessen Anwendung in der Medizin. Berlin 1871. p. 18.

[2]) Du Bois u. Reichert, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870 p. 546

eine Zeit lang, dann tritt der frühere Zustand wieder ein, oder aber es erfolgt, wenn die Dosis zu hoch gewesen war, der Tod in Diastole des Herzens.

Gegenüber diesen Thatsachen wies Liebreich[1]) daraufhin, dass die Lymphe noch alkalisch reagiere, und sie konnte ebenfalls, wenn es auch unwahrscheinlich ist, die Spaltung in Chloroform und Ameisensäure vollziehen.

Schwerwiegend gegen die Richtigkeit der Theorie ist dagegen der Einwand von Külz[2]). Nachdem im Jahre 1875 v. Mehring und Muskulus[3]) aus dem Harn von Individuen, die täglich 5—6 gr Chloralhydrat erhalten hatten, eine links drehende reducierend wirkende Säure, die Urachloralsäure isoliert hatten, wies Külz nach, dass nach Einverleibung von Chloroform diese Säure niemals im Harn erschien. Man darf wohl annehmen, dass hierdurch die Ansicht Liebreichs widerlegt ist, und die Wirkung des Chloralhydrats nicht auf eine Spaltung in Chloroform zurückzuführen ist.

Man war also nicht ohne weiteres zu der Ansicht berechtigt, dass das Chloralhydrat eine fettige Degeneration bewirken müsse, und es schien angezeigt, das Mittel in diesem Sinne zu prüfen. Versuche darüber lagen freilich schon von Bokay und Barcsi[4]) vor. Doch wurden dieselben nur bei Kaninchen angestellt; die fettige Entartung zeigte sich nur in der Leber und

[1]) Liebreich, d. Chloralhydrat ein neues Hypnoticum. p. 21.

[2]) Ueber die Schicksale des Chloralhydrats u. Butylchloralhydrats im Tierkörper. Bonn 1882.

[3]) v. Mehring und Muskulus, über einen neuen Körper im Chloralharn. Berichte der chem. Ges. VIII. pag. 662.

[4]) Paraldehyd, Chloralhydrat und Metaldehyd, nach A. Bokay und L. Barcsi. Pester med. chirurg. Presse. XX. 37. 38 44. 1885. — XXI. 25. 26. 1886.

ging einher mit schnellem Kräfteverfall der Tiere; dieselben starben an katarrhalischer Pneumonie.

Wir begannen unsere Versuche an Hunden, und benutzten natürlich nur solche Tiere, welche uns durchaus gesund erschienen. Auch bemühten wir uns, alle Schädlichkeiten zu vermeiden, die das Resultat der Versuche eventuell hätten trüben können, so vor allem die Kälte. Das Chloralhydrat wirkt tötlich durch Lähmung des Herzens, und das Zustandekommen dieser Lähmung wird eben durch die Kälte begünstigt. Bringt man nämlich von zwei ungefähr gleich starken Tieren, die gleiche, starke Dosen Chloralhydrat erhalten haben, das eine in ein kaltes, das andere in ein gut durchwärmtes Zimmer, so stirbt das erste, während das letzte am Leben bleibt. Dieser Versuch ist gemacht worden, und eingedenk desselben hielten wir unsere Tiere an kalten Tagen stets in gut geheizten Räumen. Bei den mikroskopischen Untersuchungen bedienten wir uns zum Nachweis der fettigen Degeneration stets des gebräuchlichen Mittels, der Essigsäure.

Versuch I.

Das Versuchstier ist ein 6 Monate alter, ziemlich magerer Spitzhund, 2800 gr. schwer. Derselbe erhielt in 26 Tagen eine Gesammtdosis von 47,0 gr Chloralhydrat. Die ersten 13,0 gr bekam er subcutan in wässeriger Lösung, und zwar Morgens und Abends je 1,0 gr. Da sich aber multiple Abscesse bildeten, welche incidiert werden mussten, so wurden die folgenden Dosen mit der Schlundsonde per os gegeben. Hierbei erfuhr die Wirkung des Chloralhydrats keine wesentliche Veränderung, weder in Bezug auf die Schnelligkeit ihres Eintritts noch auf ihre Intensität. Etwa 10 Minuten nach Einnahme des Mittels gerät der Hund in ein Stadium excitationis; er läuft unruhig hin und her, beisst in Holz, Papier, Stroh etc. und zeigt regelmässig starkes Durstgefühl. Dasselbe beruht nicht, wie man wohl glauben könnte, auf einer örtlichen Reizung der Magenschleimhaut durch das Chloral-

hydrat, sondern ist einer direkten Einwirkung auf das centrale Nervensystem zuzuschreiben: denn der Durst zeigte sich stets auch dann, wenn das Mittel subcutan gegeben wurde. Allmählich wird der Gang schwankend und unsicher, das Tier fällt wiederholt um und vermag sich schliesslich nicht mehr vom Boden aufzurichten. Nach etwa einer halben Stunde liegt es in mässig tiefem Schlaf. Nach der elften Injektion stellte sich bei dem Hunde eine Affektion der Lunge ein, er hustete stark, die Stimme war ganz heiser; die Augen waren zeitweise verklebt durch ein schmieriges, gelbliches Sekret. Am 9. Tage hatte der Hund noch sein ursprüngliches Gewicht, von da ab verfiel er aber zusehends und magerte ab, so dass er kurz vor dem Tode nur noch 2100 gr wog. Am Morgen des 27. Tages wird er tot in seinem Stalle gefunden.

Die am selben Tage vorgenommen Sektion ergab folgendes Resultat:

Die Muskulatur des Herzens ist schlaff. Auf der Oberfläche scheint sie beim ersten Anblick nicht sonderlich verändert; erst bei genauerm Zusehen gewahrt man, dass einzelne Stellen durch grau-gelbe Färbung von ihrer Umgebung sich unterscheiden. Diese Partieen sind jedoch von solcher Grösse, dass sie dem Herzmuskel nicht jene eigentümliche Tigerzeichnung verleihen, wie man sie bei einer in mässigerem Grade auftretenden Fettdegeneration vorfindet. An den Klappen lassen sich keine Veränderungen wahrnehmen.

Die rechte Lunge zeigt in allen drei Lappen das Bild der katarrhalischen Pneumonie, während die linke weder auf der Oberfläche noch auf der Schnittfläche krankhafte Veränderungen erkennen lässt.

Die Leber ist gross und so brüchig, dass sich bei der manuellen Palpation derselben leicht Einrisse bilden. Ihre Farbe ist grau-gelb, nur zwei bis drei vertikal verlaufende Streifen stechen von ihrer Umgebung durch eine mehr rötliche Farbe ab, die acinöse Zeichnung ist deutlich zu erkennen, zinnoberrotes Centrum mit heller gelbgrauer Peripherie.

Die Rinden- und Marksubstanz der Nieren ist von blasser Farbe, die Consistenz nicht sehr fest. Farbendifferenzen lassen sich nicht wahrnehmen.

Der Magen hat wenig Inhalt, die Mucosa desselben, sowie die des Dünndarmes ist an einzelnen Stellen gerötet, doch ohne Ulceration. Die Serosa des Dünndarms ist glatt und glänzend, doch hier und da stärker injiciert. Der Dickdarm verhält sich normal.

Mikroskopischer Befund:

Die den verschiedensten Stellen der Wandmuskulatur des Herzens und den Papillarmuskeln entnommenen Partieen befinden sich in ziemlich hochgradigem fettigem Zerfall, so dass das Innere der Fibrillen zahlreiche Fetttröpfchen aufweist, und die Querstreifung nur noch an einzelnen Stellen deutlich erkennbar ist.

Die Leber giebt, dem makroskopischen Befunde entsprechend, das Bild einer starken fettigen Degeneration. Zwar sind die Contouren und Kerne der Leberzellen meist noch zu erkennen, aber die einzelnen Zellen enthalten zahlreiche grössere und kleinere Fetttröpfchen, vielfach sind auch die Grenzen der Zellen völlig verwischt.

In den Nieren sind die Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen stark mit Fetttröpfchen gefüllt und zwar befinden sich in ihnen nicht nur grössere, wie das bei Hunden normalerweise vorkommt, sondern auch feinste Tröpfchen in grosser Menge.

Die Epithelien der Lungenalveolen zeigen ebenfalls eine deutlich ausgesprochene Fettentartung.

Die Muskulatur des Zwerchfells hat sich auch an der fettigen Degeneration beteiligt, lässt jedoch fast an allen Stellen ihre Querstreifung erkennen, wenn auch weniger deutlich, als der nur wenige Fetttröpfchen enthaltende quadriceps und rectus abdominis.

So hatte sich bei diesem Tiere eine nicht unerhebliche fettige Entartung der inneren Organe, eine weniger ausgesprochene der äusseren Muskulatur ausgebildet. Trotzdem glaubten wir uns mit diesem einen an einem Hunde angestellten Versuche nicht begnügen zu dürfen. Denn einmal hatten wir einen Teil des Chloralhydrates auf die ungewöhnliche subcutane Weise gegeben, und somit wäre der Einwand, der seiner Zeit gegen die Nothnagel-

schen Chloroformversuche erhoben worden war, auch hier berechtigt gewesen. Dann aber hatte das Tier ja Abscesse und eine doch sehr ausgedehnte Pneumonie gehabt, und diese Krankheiten mussten die Genauigkeit des Versuches beeinträchtigen. Wir nahmen deshalb einen zweiten Hund, dem wir das Mittel per os gaben. Die Anätzung des Magendarmkanals suchten wir dadurch zu vermeiden, dass wir das Chloralhydrat nicht mehr in Wasser gelöst, sondern in Milch emulgiert gaben.

Versuch II.

Ein 4000 gr schwerer Spitzhund erhält Chloralhydrat in Milch mit der Schlundsonde. Zuerst bekommt er 1,0 gr einmal pro die; allmählich wird mit der Dosis höher gestiegen, so dass die grösste Dosis, welche zweimal — am 40. und 41. Tage — gegeben wurde, 4,0 gr beträgt. Die Wirkung zeigt sich nach kurzer Zeit; die Unruhe, das Hin- und Herlaufen, das merkwürdige Beissen in die verschiedensten Gegenstände, und das Durstgefühl ist wieder bemerkbar. Der Schlaf tritt, je nach der Grösse der Dosis nach 10 Minuten bis einer halben Stunde ein und dauert 3 bis 8 Stunden. Der Hund sieht nach 6 Tagen krank aus, frisst schlecht und magert sehr ab. Am 7. Tage kann er sich kaum auf den Beinen halten und ist überhaupt so schwach, dass wir uns veranlasst sahen, das Mittel eine Zeit lang auszusetzen. Am 12. Tage hat er sich wieder ziemlich erholt und erhält das Mittel weiter. Am 41. Tage tritt der Tod ein, das Tier wiegt nur noch 3200 gr.

Bei der Obduktion erscheint die Herzmuskulatur von blasser Färbung; einzelne kleine Herde lassen sich durch ihre hellere gelb-graue Farbe von der Umgebung unterscheiden. Auch das Endocard hat einen gelblichen Farbenton.

Die Leber ist brüchig und erscheint nicht vergrössert. Ihr Blutgehalt ist ein ziemlich bedeutender. Die acinöse Zeichnung tritt deutlich hervor, und zwar so, dass das Centrum der acini hellrot ist, die Peripherie an der einen Stelle mehr, an der anderen weniger ausgesprochen, graugelb erscheint. Die Farbe der einzelnen Lappen ist verschieden; während diese sich mehr röt-

lich ansehen, erscheinen andere gelb-grau oder zeigen gelbe Kreise und Streifen, die von braunrotem Gewebe umgeben sind.

Die Lungen sind grau-rot gefärbt und lassen nichts Pathologisches erkennen.

Die Farbe der Rinden- und Marksubstanz in den Nieren ist die normale, nur treten die geraden Harnkanälchen als hellere Streifen hervor. Consistenz und Blutgehalt sind normal.

Magen und Darm zeigen keine Anätzungen

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt:

Die Muskulatur des Herzens zeigt eine Degeneration mässigen Grades: in den meisten Muskelfasern finden sich feinste Fetttröpfchen, doch ist die Querstreifung durchschnittlich noch gut zu erkennen,

Die Leber dagegen ist stark entartet; grössere und kleinere Fetttröpfchen finden sich in den Zellen vor und füllen die meisten gänzlich aus. An einzelnen Stellen sind die Zellgrenzen verschwunden, an wenigen — aber auch hier undeutlich — noch zu sehen.

Die gewundenen und geraden Harnkanälchen haben grössere und kleinere Fetttröpfchen.

Der Alveolenbelag der Lungen ist hier und da fettig entartet, aber in verhältnismässig geringem Grade.

Stücke, welche dem Zwerchfell und den langen Bauchmuskeln entnommen sind, zeigen starke fettige Degeneration, viel geringere dagegen der Quadriceps femoris.

In diesem Falle, wo das Chloralhydrat während 41 Tage mit einer Pause von 5 Tagen gegeben wurde, hatte sich also auch eine fettige Degeneration ausgebildet. Bei weitem am stärksten war die Leber entartet, nächst ihr die Nieren, was schon makroskopisch angedeutet war. Die Degeneration im Herzen war weniger ausgeprägt. Von der quergestreiften Muskulatur war am meisten das Diaphragma degeneriert, während der Quadriceps seine normale Struktur annähernd beibehalten hatte. Von den inneren Organen liessen die Lungen eine Veränderung am wenigsten erkennen. Die Abmagerung des Hundes war in diesem Falle noch be-

deutender, als im Versuch 1. Während dort das Gewicht des Tieres von 2800 gr auf 2100 gr sank, ging es hier von 4000 gr auf 3200 gr herunter. Dieser Versuch lehrte also, dass bei Hunden durch die fortgesetzte Einführung des Chloralhydrats per os eine fettige Entartung hervorgerufen wird. Eine so hochgradige Degeneration, wie in Versuch I und namentlich, wie sie in den mit Chloroform angestellten Versuchen geschildert wird, kam freilich hier nicht zustande. Jedenfalls aber bewirkte der fortgesetzte Gebrauch des Mittels schon bald einen so hochgradigen Kräfteverfall, dass dasselbe eine Zeit lang ausgesetzt werden musste, und dass schliesslich nach Wiederaufnahme desselben der Tod eintrat. Ob dieser nun auf Rechnung der fettigen Entartung oder irgend eines andern pathologischen Vorganges zu setzen ist, muss dahingestellt bleiben.

Das Resultat, welches wir in unseren Versuchen mit Hunden erhalten hatten, schien uns ausreichend und beweisend zu sein; wir gingen deshalb dazu über, einen ähnlichen Versuch an einer Katze zu machen.

Versuch III.

Ein munteres, $2^1/_2$ Monate altes Kätzchen erhielt Chloralhydrat in Milch und zwar am

1.	Tage	0,5 gr
2.	„	—
3.	„	0,3
4.	„	0,3
5.	„	0,3
6.	„	0,3
7.	„	—
8.	„	—
9.	„	0,3
10.	„	0,3
11.	„	0,3
12.	„	0,3

Nach der ersten Dosis von 0,5 gr treten nach Verlauf von 10 Minuten leichte klonische Krämpfe in den Extremitäten auf, dann stellt sich tiefer Schlaf ein, welcher 30 Stunden anhält. Die Empfindung scheint vollständig geschwunden zu sein, man kann das Tier kneifen und stechen, es reagiert in keiner Weise. Die Athmung wird ganz oberflächlich, es droht der Tod durch Athem- und Herzlähmung einzutreten. Darum wird Wärme als Excitans angewendet, das Tier in die Nähe des Ofens gebracht und in Stroh und Tücher gehüllt. Am Abend des folgenden Tages erwacht es wieder, natürlich noch viel zu schwach, um eine neue Dosis Chloralhydrat ertragen zu können. Am 3. Tage wird die Dosis auf 0,3 gr herabgesetzt, und diese mit Ausnahme des 8. und 9. Tages weitergegeben. An diesen Tagen hatte sich wieder eine bedenkliche Schwäche bei dem Tiere eingestellt. Die kleinen Dosen von 0,3 gr wirkten in der Weise, dass etwa nach $^1/_2$ Stunde 2—4stündiger Schlaf eintrat. Ein Stadium excitationis konnte ich bei der Katze nicht beobachton, ebensowenig bei den spätern Versuchstieren, den Kaninchen und Meerschweinchen. Beim Beginn des Versuches wog die Katze 1020 gr, am 13. Tage, wo sie tot gefunden wurde, nur noch 830 gr, obschon sie während der ganzen Zeit im allgemeinen gut gefressen hatte.

Bei der anatomischen Untersuchung zeigt sich die Muskulatur des Herzens von blasser Farbe und schlaffer Consistenz. Die Fibrillen enthalten meist feine Fetttröpfchen, sind aber fast überall noch deutlich quer gestreift.

Die Leber hat eine hellgelbe Farbe, nur wenige braunrötliche Flecken sind zu erkennen. Die einzelnen Acini sind deutlich sichtbar, rötliches Centrum mit heller gelblicher Peripherie. Das ganze Organ ist sehr brüchig und gross, im Verhältnis zu den übrigen. Mikroskopisch sind die Leberzellen mit grossen und kleinsten Fettkörnchen hochgradig durchsetzt; ihre Contouren verwischt.

Die Alveolenepithelien der gut lufthaltigen Lungen sind in fettiger Degeneration begriffen, sie enthalten feinste Fetttröpfchen.

Die Oberfläche der Nieren hat ihre normale Farbe beibehalten; sie ist gelappt, d. h. in mehrere keilförmige Felder eingeteilt, deren Spitze nach dem Hilus, deren Basis nach der Peripherie gerichtet ist. Auf der Schnittfläche zeigt die Rindensubstanz eine helle radiäre Streifung, auch in der Marksubstanz sind

gelbliche Fleckchen zu erkennen. Mikroskopisch gaben die geraden und gewundenen Harnkanälchen das Bild der fettigen Entartung.

Die äussere Muskulatur hat sich nur wenig an der Degeneration beteiligt, überall ist die Querstreifung der einzelnen Fasern gut zu erkennen, jedoch in vielen finden sich kleine Fetttröpfchen.

Es resultiert also aus diesem Versuch eine ausgesprochene Fettentartung der Leber; in den Nieren hatte eine das Normale weit übersteigende Anhäufung von Fett stattgefunden; auch Herz, Lungen und Muskulatur hatten sich, allerdings in geringerer Intensität, an dem pathologischen Process beteiligt.

Von weiteren Versuchen an Katzen mussten wir aus Mangel an diesen Versuchstieren Abstand nehmen, jedoch wollten wir prüfen, ob wir auch an anderen Tierarten dasselbe Resultat erhalten würden. Zunächst nahmen wir Kaninchen. Da die Chloroformversuche Ungars gezeigt hatten, dass sich bei diesen Tieren fettige Degeneration viel schwerer hervorrufen lässt, als bei Hunden und Katzen, so mussten diese Versuche für den Fall, dass sie günstige Resultate gaben, noch beweisender sein.

Versuch IV.

Ein kräftiges, gut genährtes Kaninchen von 2000 gr erhält in 14 Tagen 14,0 gr. Chloralhydrat mit der Schlundsonde, in Milch gelöst. Es bekommt am:

1. Tage	0,5 gr	
2. „	0,5	
3. „	0,5	
4. „	0,5	
5. „	0,5 +	0,5 (Morgens u. Abends).
6. „	2.	0,5
7. „	2.	0,5
8. „	2.	0,5

9. Tage	2.	0,5	
10. „	2.	0,5	
11. „	2.	0,5	
12. „	2.	0,5	
13. „	2.	1,0	(Morgens u. Abends).
14. „	2.	1,0	

Nach der Dosis von 0,5 gr zeigt sich das Tier etwas apathisch, ohne jedoch einzuschlafen; erst nach 1,0 gr tritt mehrstündiger Schlaf ein. Am 15. Tage stirbt das Tier, es hat in den zwei Wochen fast $^1/_3$ seines Gewichtes, 600 gr. verloren, trotzdem es genügend Futter zu sich genommen hatte.

Der anatomische Befund war Folgender:

Makroskopisch liess sich am Herzen keine pathologische Veränderung wahrnehmen; Oberfläche, Schnittfläche, Klappen und Endocard sehen vollständig normal aus. Mikroskopisch aber enthielten die Wandmuskulatur und die Papillarmuskeln vielfach kleinste Fetttröpfchen. Die Querstreifung der einzelnen Fasern liess sich jedoch gut erkennen.

In der Leber war die acinöse Zeichnung makroskopisch eben angedeutet, sonst war sie nicht besonders brüchig, noch hatte sie an Grösse zugenommen. Unter dem Miskroskop enthielten die einzelnen Leberzellen jedoch kleine bis grosse Fetttröpfchen, ohne ihre Struktur eingebüsst zu haben.

Die Nieren waren diesmal am deutlichsten degeneriert auf der Oberfläche befanden sich kleine und grössere, bis erbsengrosse gelbliche Flecken, ebenso in der Corticalsubstanz helle Streifen. Dem entsprechend enthielten die gewundenen und graden Harnkanälchen kleine Fetttröpfchen.

Die Muskelfasern des quadriceps, rectus abdominalis und Diaphragma waren wenig verändert.

Diesmal war die Leber nicht der Hauptfundort der fettigen Degeneration, sondern die Nieren, und das ist um so gewichtiger, weil sich beim Kaninchen anders wie beim Hunde und der Katze, in der Niere normaler Weise nie Fett findet. Die übrigen Organe freilich zeigten kaum eine nennenswerte Veränderung. Wir wählten ein zweites Kaninchen.

Versuch V.

Dasselbe, ein mittelgrosses Tier von 1520 gr, erhält in 7 Tagen 7.0 gr. Chloralhydrat, pro dosi et pro die 1,0 gr. Nach etwa 30 Minuten tritt ein mehrere Stunden dauernder Schlaf ein. Am 7. erfolgte schon der exitus, als dessen Ursache sich bei der Section Pneumonie und eitrige Pleuritis findet.

Bei der anatomischen Untersuchung liess sich makroskopisch keine auf fettige Degeneration hinweisende Veränderung an den Organen finden. Mikroskopisch zeigen sich in den Leberzellen und in der Herzmuskulatur hie und da kleine Fetttröpfchen, doch hatten die Leberzellen ihre regelmässigen Formen, die Muskelfasern ihre Querstreifung vollkommen bewahrt.

Also war in diesem Falle nur sehr geringe Entartung zustande gekommen, die dazu noch nicht beweisend war, weil ja andere pathologische Befunde miteingewirkt haben konnten. Da der Versuch durch diese Complicationen zu früh unterbrochen wurde, so gingen wir zu einem Dritten über. Bisher hatten wir verhältnismässig grosse Dosen angewandt, der folgende sollte zeigen, wie sich die Wirkung des Mittels nach kleineren Gaben äussern würde.

Versuch VI.

Ein Kaninchen erhält 15 Tage lang pro die einmal die Dosis von 0,3 gr Chloralhydrat. Das Tier zeigt sich darnach meist etwas schläfrig. Dieser Zustand hält $^1/_2$—1 Stunde an, dann ist es wieder munter und frisst, wie zuvor. Am 16. Tage wird die Dosis um 0,1 gr gesteigert; die Folge ist, dass das Tier einschläft und nicht mehr erwacht.

Da das Kaninchen im Ganzen nur 4,9 gr bekommen hatte, so konnte man von vorneherein nicht erwarten, eine einigermassen ausgesprochene Degeneration zu finden. Es zeigte sich denn auch eine nur sehr geringe fettige Entartung der Leber, während Herz, Nieren und äussere Muskulatur intakt geblieben waren.

Diesmal hatte das Chloralhydrat seine Wirkung in merkwürdiger Weise geäussert: Die einmalige Steigerung der Dosis um ein Decigramm hatte einen dele-

tären Einfluss. Die verabreichte Menge war im Vergleich zu der in früheren Fällen gegebenen gering gewesen. Ausgesprochene pathologische Veränderungen waren nicht nachzuweisen, und dennoch hatte das Mittel den Tod herbeigeführt.

So hatten denn die Versuche an Kaninchen zu einem ähnlichen Resultat geführt, wie die mit Chloroform bei dieser Tierspecies; es scheint also, dass dieselbe zur fettigen Entartung infolge einer Aufnahme der Chlorverbindungen nur wenig disponiert ist.

Schliesslich machten wir noch Versuche an Meerschweinchen, deren geringe Disposition zu fettiger Entartung uns aus den Chloroformversuchen ebenfalls bekannt war. Wir begannen mit grossen Dosen.

Versuch VII.

Ein wohlgenährtes Meerschweinchen von 750 gr erhält in 3 Tagen 3.0,5 gr Chloralhydrat. Beim ersten Mal zeigt sich schon 5 Minuten nach Einnahme des Mittels eine heftige Wirkung. Es treten klonische Krämpfe der Extremitäten auf, die aber bald vorübergehen; dann sinkt das Tier in tiefen mehrstündigen Schlaf. Bei den folgenden Dosen wiederholten sich die Krämpfe nicht, aber am 3. Tage erfolgt der Tod. Der kurzen Zeit entsprechend fand sich bei der Sektion nichts von fettiger Entartung.

Wir verringerten jetzt die Dosis, und da wir ein noch junges Meerschweinchen von 500 gr als Versuchstier benutzten, gaben wir nur $^1/_5$ der vorhin angewandten.

Versuch VIII.

Das Tier erhält 3 Tage lang je 0,1 gr Chloralhydrat; trotz der kleinen Dosis erwacht es am dritten Tage nicht mehr aus dem Schlafe. Die Sektion konnte natürlich nur ein negatives Resultat ergeben.

Versuch IX.

Ein Meerschweinchen von 600 gr bekommt in einem Zeitraum von 3 Tagen 3.0,3 gr dann stirbt es. Auch diesmal ergab, die Sektion keine fettige Degeneration der Organe.

Versuch X.

In diesem Versuche gelang es uns, einem 700 gr schweren Meerschweinchen 15 Tage lang pro die et dosi 0,2 gr Chloralhydrat in Milch gelöst einzugeben. Jedesmal tritt ein kurzer Schlaf ein. Am 16. Tage wird 0,3 gr gegeben, die Folge ist dieselbe wie im Versuch VI, das Tier schläft ein und wacht nicht wieder auf.

Diesmal ergab die Sektion ein positives Resultat: Wenn die einzelnen Organe makroskopisch auch keine Veränderungen erkennen liessen, so zeigten Leber und Herz mikroskopisch doch fettige Degeneration an einzelnen Stellen. Leberzellen und Muskelfibrillen enthielten verschiedentlich kleinste Fetttröpfchen, wobei die Grenzen und Kerne der ersteren und die Querstreifung der letzteren an Deutlichkeit nichts eingebüsst hatten. Die Harnkanälchen der Nieren, der Alveolenbelag der Lungen, sowie die äussere Muskulatur zeigten normale Verhältnisse.

Es war also in diesem Versuche bei einem Meerschweinchen eine fettige Degeneration vorhanden, aber in nur sehr geringem Grade. Auch diese Tierspecies scheint demnach zur fettigen Entartung nach Chloralhydrat sehr wenig geneigt zu sein.

Fassen wir die Resultate vorstehender Versuche zusammen, so ergiebt sich zunächst, dass in der That das Chloralhydrat, hinreichend lange in genügend grossen Dosen gegeben, eine fettige Degeneration hervorbringen kann. Diese ist am ausgesprochensten bei Hunden, man kann die in Versuch I und II eingetretetene Entartung als nicht unerheblich bezeichnen. Etwas geringer war die Degeneration, welche in Versuch III bei der Katze vorgefunden wurde. Dagegen zeigte sich, dass die Disposition zur Fettentartung bei Kaninchen und vor allem bei Meerschweinchen bedeutend geringer ist, als bei den beiden andern Tierarten; in den Versuchen an Kaninchen kam es in keinem Falle zu einer ausgesprochenen Entartung, und

unter vier Versuchen gelang es uns nur einmal, bei einem Meerschweinchen in der Leber und im Herzen eine beginnende Degeneration nachzuweisen, während die übrigen inneren Organe und die äussere Muskulatur vollkommen ihre normale Struktur behalten hatten.

Diese Ergebnisse stimmen vollkommen mit den Resultaten der Chloroformversuche überein; auch hier zeigte sich die Fettentartung in erster Linie bei Hunden und Katzen, viel weniger bei Kaninchen und Meerschweinchen.

Dadurch dass in unseren Versuchen dargethan wird, dass auch das Chloralhydrat eine fettige Degeneration hervorrufen kann, hat die oben erwähnte Anschauung Ungars, wonach es sich bei der durch längere Chloroforminhalationen und Chloralamideinnahmen erzeugten Entartung um eine Wirkung des freien Chlors handelt, gewiss eine neue Stütze erhalten.

Eine so hochgradige und ausgebreitete fettige Entartung, wie sie in den betreffenden Versuchen mit Chloroform beschrieben wird, haben wir freilich in unseren Fällen nicht beobachtet. Es dürfte sich dies vielleicht dadurch erklären, dass ja bei der Verabreichung des Chloralhydrats per os, — wie wir sie abgesehen von den in Versuch I einige Tage lang stattgehabten subcutanen Injektionen ausübten, — eine nur allmählige Aufnahme des Mittels in den Säftekreislauf anzunehmen ist. Hierbei konnte in der Zeiteinheit nicht eine solche Menge Chlor frei werden und an die Gewebe herantreten, wie es bei energischen Chloroforminhalationen zu erwarten ist; es konnte sich also auch nicht, wenn wir von der Ansicht ausgehen, dass das an die Gewebe herantretende freie Chlor die Entartung bewirke, eine so hochgradige Entartung vorfinden.

Was die Intensität derselben angeht, so hatte ich Gelegenheit, sie direkt mit derjenigen zu vergleichen, welche nach längerem Bromoformgebrauch eintritt. Mein Freund Gerhardi[1]) stellte zur selben Zeit, als ich im pharmakologischen Institut arbeitete, Versuche mit diesem Mittel an. Die Degeneration, welche bei seinen Versuchen zustande kam, war bedeutend stärker als die durch das Chloralhydrat erzeugte. Diese Thatsache lässt sich wohl so erklären: Der Prozentgehalt des Bromoforms an Brom ist beträchtlich höher als der des Chloralhydrats an Chlor, das Zahlenverhältnis ist 94,6 : 64,2%. Das erste besteht also fast ganz aus Brom, es ist an eine Menge des Halogens nur eine kleine Menge von Kohlenwasserstoffen gebunden. Rechnet man dazu den Umstand, dass das freiwerdende Brom eine grössere Affinität zum Sauerstoff hat, als das Chlor, also den Geweben viel stärker den Sauerstoff entzieht, so muss auch nach dem Bromoform eine fettige Degeneration höheren Grades eintreten, da dieselbe doch höchstwahrscheinlich durch die Behinderung der Oxydation bedingt ist.

Ausser dem Nachweis, dass das Chloralhydrat eine fettige Entartung bewirken kann, sind bei den Versuchen noch einige erwähnenswerte Erscheinungen beobachtet worden.

Der Gewichtsverlust der Tiere während der Chloralfütterung, auf den schon Bockay und Barcsi hingewiesen hatten, war ein ganz kolossaler. Die Tiere verloren in der kurzen Zeit von 3—4 Wochen $^1/_4$—$^1/_3$ ihres Gesammtgewichtes, trotzdem sie ganz gut frassen.

[1]) Gerhardi, Ueber fettige Entartung nach längerem Gebrauch von Bromoform, Inaug.-Diss., Bonn, 1891.

Eine zweite interessante Beobachtung konnte man an den Versuchen mit Hunden machen.

Im allgemeinen herrscht die Ansicht, dass der Chloralnarkose kein Stadium excitationis vorhergeht. Schon Liebreich[1]) sagt: „Bevor ich noch das Choralhydrat anwandte, schien es mir wahrscheinlich, dass ein Körper, der leicht resorbierbar, erst im Organismus allmählich in Chloroform zerfällt, das Stadium der Irritation nicht zeigen werde; und in der That hat sich diese Ansicht bestätigt.“ Nun fehlt beim Menschen allerdings dieses Stadium in der Regel, nur Jastrowitz[2]) hat darauf hingewiesen, dass es mitunter doch zu beobachten sei. Bei beiden Hunden zeigte sich der Verlauf des Excitationsstadiums jedoch sehr deutlich, die Unruhe, das ängstliche Hin- und Herlaufen, der Eintritt der Narkose liessen dasselbe jedesmal erkennen.

Will man diese an verschiedenen Tierarten gemachten Versuche auf den Menschen übertragen, so ist zu bedenken, dass die Dosen von Chloralhydrat, durch welche die fettige Degeneration erzeugt wurde, sehr hohe waren, Dosen wie man sie im Verhältnis beim Menschen nicht anwendet.

Andererseits ist aber doch zu beachten, dass die Versuche an ganz gesunden Tieren angestellt wurden, dass Chloralhydrat aber beim Menschen nur in pathologischen Zuständen seine Anwendung findet. Und insofern ist die Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, dass in chronischen Krankheiten, zumal wenn sie mit Anaemie verbunden sind und so schon

---

[1]) Liebreich, das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anaestheticum, pag. 26.

[2]) Jastrowitz, Berl. Klin. Wochenschrift, 1869, pag. 414.

an und für sich zu fettigen Degenerationen der Organe disponieren, durch längeren Gebrauch des Chloralhydrates fettige Entartung und bedrohliche Zustände hervorgerufen werden können.

Zum Schlusse sage ich Herrn Prof. Dr. Ungar für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei derselben besten Dank.

Die Versuche wurden im pharmakologischen Institut angestellt. Für die Erlaubnis hierzu danke ich dem Direktor desselben, Herrn Geheimerat Prof. Binz auch an dieser Stelle bestens.

VITA

Am 2. Juni 1869 wurde ich, Oscar Wolff, zu Sindorf im Kreise Bergheim und Regierungsbezirk Köln geboren. Ich rechne mich zur katholischen Kirche. Mein verstorbener Vater Leopold Wolff war Bürgermeister in Sindorf; meine Mutter heisst Katharina Wolff geb. König.

Nachdem ich auf dem Gymnasium zu Neuss und dann auf dem Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Köln mir die nötige Vorbildung angeeignet hatte, ging ich zur Universität Bonn, studierte Medicin und bestand nach 4 Semestern am 20. Februar 1889 die ärztliche Vorprüfung

Im fünften Semester diente ich in Giessen, und kehrte nach Ablauf dieses halben Jahres nach Bonn zurück.

Am 2. Februar 1891 bestand ich hier das Examen rigorosum.

Meine Lehrer waren:

In Bonn: Anschütz, Barfurth, Binz, Clausius†, Doutrelepont, Fuchs, Geppert, Kekulé, Kocks, Koester, Krukenberg, Leo, Ludwig, Müller, Pflüger, Ribbert, Saemisch, Schaaffhausen, Schultze, Strasburger, Thomsen, Trendelenburg, Ungar, von la Valette St. George, Veit, Witzel.

In Giessen: v. Hippel.

Allen diesen geehrten Herrn meinen besten Dank.